

СИНТЕЗ 1-АМИНОКАРБОНИЛМЕТИЛ-5-АРИЛ-4-АРОИЛ-3-ГИДРОКСИ-3-ПИРРОЛИН-2-ОНОВ

© 2021 г. В. Л. Гейн*, Е. В. Пастухова

Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия
*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило в Редакцию 2 сентября 2020 г.

После доработки 2 сентября 2020 г.

Принято к печати 15 сентября 2020 г.

Трехкомпонентной реакцией метилового эфира ароилпировиноградной кислоты со смесью ароматического альдегида и глицинамида гидрохлорида в среде ледяной уксусной кислоты в присутствии безводного гидрокарбоната натрия синтезирован ряд новых 1-аминокарбонилметил-5-арил-4-ароил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

Ключевые слова: 1-аминокарбонилметил-5-арил-4-ароил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны, глицинамида гидрохлорид, тетрагидропиррол-2,3-дионы, трехкомпонентные реакции

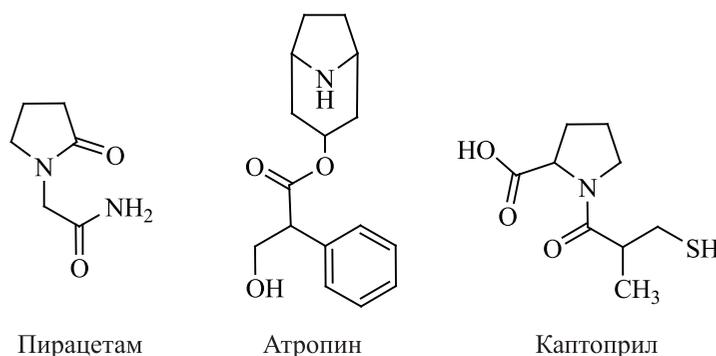
DOI: 10.31857/S0044460X21010042

Поиск новых высокоактивных веществ с заданными фармакологическими и биологическими свойствами и низкой токсичностью является одной из основных задач фармацевтической химии. Класс гетероциклических соединений на основе 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов представляет особый интерес, так как пирролиновый фрагмент входит в состав различных известных лекарственных препаратов, таких как пирацетам, атропин, каптоприл, линкомицин и др., а также молекул ферментов-оксидоредуктаз [1] (схема 1).

Производные 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов обладают широким спектром биологической актив-

ности: ноотропной, антигипоксической, анальгетической, противовоспалительной, антиагрегантной и противовирусной [2]. Наличие в структуре 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нескольких реакционных центров позволяет вовлекать их в реакции с различными нуклеофильными реагентами, такими как мочевины и гидразингидрат [3]. Таким образом, разработка методов синтеза производных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, содержащих в положении 1 гетероцикла аминокарбонилметильный фрагмент и изучение их биологической активности является актуальным направлением фармацевтической химии [3, 4].

Схема 1.

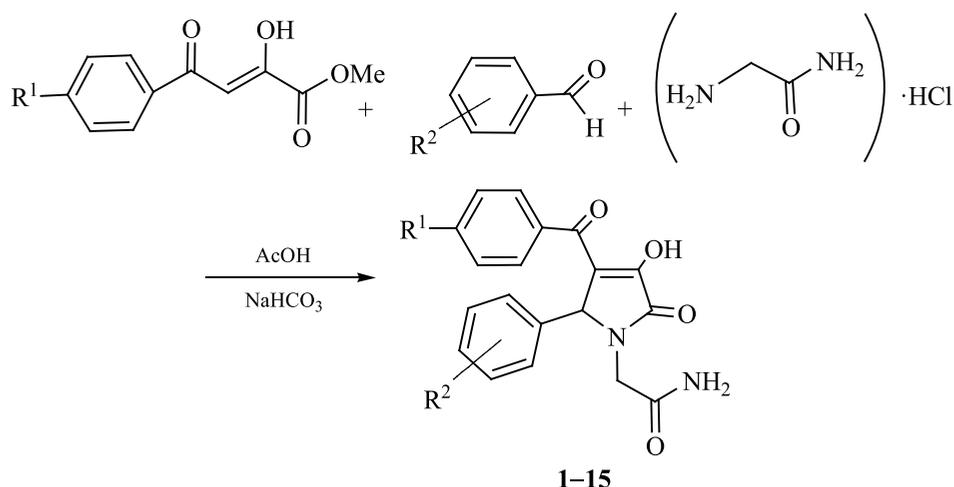


Пирацетам

Атропин

Каптоприл

Схема 2.



$R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{H}$ (**1**); $R^1 = \text{Cl}, R^2 = 4\text{-Cl}$ (**2**); $R^1 = \text{Cl}, R^2 = 2\text{-Cl}$ (**3**); $R^1 = \text{Cl}, R^2 = 3\text{-NO}_2$ (**4**); $R^1 = \text{Cl}, R^2 = 2\text{-NO}_2$ (**5**); $R^1 = \text{Cl}, R^2 = 4\text{-Et}$ (**6**); $R^1 = \text{Cl}, R^2 = 4\text{-}i\text{-Pr}$ (**7**); $R^1 = \text{Cl}, R^2 = 4\text{-MeO}$ (**8**); $R^1 = 4\text{-Cl}, R^2 = 4\text{-Me}$ (**9**); $R^1 = \text{Cl}, R^2 = 4\text{-F}$ (**10**); $R^1 = \text{H}, R^2 = 2\text{-Cl}$ (**11**); $R^1 = \text{H}, R^2 = 2\text{-NO}_2$ (**12**); $R^1 = \text{H}, R^2 = 3\text{-NO}_2$ (**13**); $R^1 = \text{H}, R^2 = 4\text{-}i\text{-Pr}$ (**14**); $R^1 = \text{H}, R^2 = 4\text{-Me}$ (**15**).

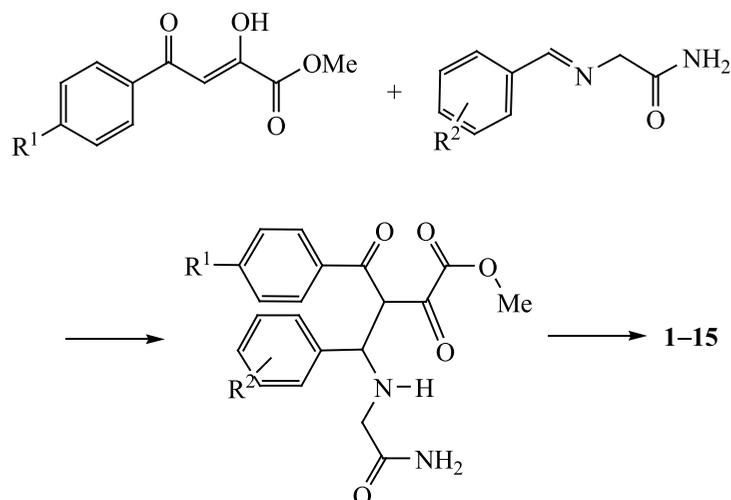
С целью синтеза 4,5-дизамещенных 1-аминокарбонилметил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нами была изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира ароилпировиноградной кислоты со смесью ароматического альдегида и глицинамида [5]. Данная реакция протекает при кратковременном нагревании эквимольного количества реагентов в присутствии безводного гидрокарбоната натрия в среде ледяной уксусной кислоты с образованием 1-аминокарбонилметил-5-арил-4-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов **1-15** (схема 2).

Глицинамид, который в свободном виде в обычных условиях не существует, был получен

известной реакцией глицинамида гидрохлорида с безводным гидрокарбонатом натрия в уксуснокислой среде непосредственно в ходе реакции [5, 6]. Предположительно, реакция протекает с образованием промежуточного основания Шиффа, по двойной связи которого присоединяется исходный эфир с последующей циклизацией промежуточного эфира 4-арил-4-амино-2-оксобутановой кислоты в соответствующие 3-гидрокси-3-пирролин-2-оны **1-15** (схема 3).

Полученные соединения **1-15** представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в ДМСО, ДМФА, диоксане, при нагревании –

Схема 3.



в этаноле и ледяной уксусной кислоте, нерастворимые в воде.

В ИК спектрах соединений **1–15** наблюдаются полосы поглощения лактамной карбонильной группы при 1765–1703 см^{-1} и полоса поглощения амидной группы при 1713–1664 см^{-1} . Полоса поглощения карбонильной группы боковой цепи наблюдается в области 1635–1624 см^{-1} . Интенсивная полоса поглощения енольной гидроксильной группы регистрируется при 3250–3150 см^{-1} , полоса поглощения NH_2 -групп – при 3568–3441 см^{-1} .

В спектрах ЯМР ^1H соединений **1–15** присутствуют сигналы ароматических протонов (6.27–7.94 м. д.), синглет метинового протона при атоме C^5 (5.40–5.90 м. д.), дублеты протонов метиленовой группы аминокарбонилметильного заместителя (3.07–3.24 м. д., $\text{C}_\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$; 4.12–4.88 м. д., $\text{C}_\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$). Отсутствие сигнала енольной гидроксильной группы в спектрах полученных соединений объясняется обменными внутримолекулярными процессами. Кроме того, в спектрах соединений **1–15** присутствуют два синглета протонов первичной амидной аминокислотной группы в областях 6.07–7.21 и 6.68–7.22 м. д.

Полученные соединения дают характерное окрашивание при взаимодействии с хлоридом железа(III), что наряду с данными ЯМР ^1H и ИК спектроскопии дает основание сделать вывод об их преимущественном существовании в енольной форме.

Таким образом, взаимодействием метилового эфира ароилпировиноградной кислоты со смесью ароматического альдегида и глицинамида в ледяной уксусной кислоте в присутствии гидрокарбоната натрия впервые получены 1-аминокарбонилметил-5-арил-4-ароил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны, содержащие в положении 1 гетероцикла аминокарбонилметильную группу.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Specord M-80 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker Avance III HD 400 с рабочей частотой 400 МГц в $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ проведен на приборе Perkin Elmer 2400. Температуры плавления определены на приборе Melting Point M-565.

1-Аминокарбонилметил-3-гидрокси-5-фенил-4-(4-хлорбензоил)-3-пирролин-2-он (1). К раствору 0.55 г (0.005 моль) глицинамида гидрохлорида в 10 мл уксусной кислоты прибавляли 0.42 г (0.005 моль) гидрокарбоната натрия и перемешивали до полного растворения. Далее добавляли смесь 0.51 мл (0.005 моль) бензальдегида и 1.2 г (0.005 моль) метилового эфира *p*-хлорбензоилпировиноградной кислоты. Реакционную смесь нагревали до растворения компонентов и выдерживали при комнатной температуре в течение 1 сут. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.95 г (51%), т. пл. 256–257°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1695 (CON), 1668 (CONH₂), 1606 (CO), 3200 (OH), 3445 (NH₂). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.23 д (1H, $\text{C}_\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 16.0 Гц), 3.12 д (1H, $\text{C}_\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 16.0 Гц), 5.51 с (1H, C^5H), 7.12–7.73 м (9H, CH_Ar), 7.05 с и 7.15 с (2H, NH₂). Найдено, %: С 61.82; Н 4.34; N 7.82. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 61.55; Н 4.08; N 7.56.

Соединения **2–15** получали аналогично и очищали перекристаллизацией из этанола.

1-Аминокарбонилметил-3-гидрокси-4-(4-хлорбензоил)-5-(4-хлорфенил)-3-пирролин-2-он (2). Выход 0.5 г (25%), т. пл. 242–244°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1707 (CON), 1687 (CONH₂), 1635 (CO), 3150 (OH), 3451 (NH₂). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.21 д (1H, $\text{C}_\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 16.0 Гц), 3.19 д (1H, $\text{C}_\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 16.0 Гц), 5.51 с (1H, C^5H), 7.11–7.73 м (8H, CH_Ar), 7.09 с и 7.11 с (2H, NH₂). Найдено, %: С 56.63; Н 3.74; N 7.19. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 56.31; Н 3.48; N 6.91.

1-Аминокарбонилметил-3-гидрокси-4-(4-хлорбензоил)-5-(2-хлорфенил)-3-пирролин-2-он (3). Выход 0.6 г (30%), т. пл. 227–229°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1709 (CON), 1685 (CONH₂), 1626 (CO), 3180 (OH), 3445 (NH₂). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.18 д (1H, $\text{C}_\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 16.0 Гц), 3.11 д (1H, $\text{C}_\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, CH_2CO , J 16.0 Гц), 5.67 с (1H, C^5H), 7.13–7.77 м (8H, CH_Ar), 7.11 с и 7.13 с (2H, NH₂). Найдено, %: С 56.57; Н 3.73; N 6.65. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 56.31; Н 3.48; N 6.91.

1-Аминокарбонилметил-3-гидрокси-5-(3-нитрофенил)-4-(4-хлорбензоил)-3-пирролин-2-он (4). Выход 0.45 г (22%), т. пл. 206–208°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1765 (CON), 1703 (CONH₂), 1620 (CO), 3198 (OH), 3568 (NH₂). Спектр ЯМР ^1H , δ ,

м. д.: 4.2 д (1H, $C_{\alpha}H_{\Delta}H_{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 3.28 д (1H, $C_{\alpha}H_{\Delta}H_{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 5.63 с (1H, C^5H), 7.06–8.77 м (8H, CH_{Ar}), 7.06 с и 7.08 с (2H, NH_2). Найдено, %: С 55.14; Н 3.62; N 10.39. $C_{19}H_{14}ClN_3O_6$. Вычислено, %: С 54.89; Н 3.39; N 10.11.

1-Аминокарбонилметил-3-гидрокси-5-(2-нитрофенил)-4-(4-хлорбензоил)-3-пирролин-2-он (5). Выход 0,55 г (26%), т. пл. 176–178°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1703 (CON), 1682 (CONH₂), 1630 (CO), 3160 (OH), 3451 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.28 д (1H, $C_{\alpha}H_{\Delta}H_{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 4.26 д (1H, $C_{\alpha}H_{\Delta}H_{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 5.31 с (1H, C^5H), 7.00–8.20 м (8H, CH_{Ar}), 7.00 с и 7.01 с (2H, NH_2). Найдено, %: С 55.13; Н 3.61; N 10.36. $C_{19}H_{14}ClN_3O_6$. Вычислено, %: С 54.89; Н 3.39; N 10.11.

1-Аминокарбонилметил-3-гидрокси-4-(4-хлорбензоил)-5-(4-этилфенил)-3-пирролин-2-он (6). Выход 1.05 г (55%), т. пл. 253–254°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1707 (CON), 1687 (CONH₂), 1630 (CO), 3185 (OH), 3451 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.22 д (1H, $C_{\alpha}H_{\Delta}H_{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 3.11 д (1H, $C_{\alpha}H_{\Delta}H_{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 5.48 с (1H, C^5H), 7.11–7.73 м (12H, CH_{Ar}), 7.18 с и 7.21 с (2H, NH_2). Найдено, %: С 63.51; Н 5.05; N 7.28. $C_{21}H_{17}ClN_2O_4$. Вычислено, %: С 63.24; Н 4.80; N 7.02.

1-Аминокарбонилметил-3-гидрокси-5-(2-изопропилфенил)-4-(4-хлорбензоил)-3-пирролин-2-он (7). Выход 0.95 г (46%), т. пл. 262–263°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1709 (CON), 1687 (CONH₂), 1633 (CO), 3225 (OH), 3447 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.22 д (1H, $C_{\alpha}H_{\Delta}H_{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 3.10 д (1H, $C_{\alpha}H_{\Delta}H_{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 5.48 с (1H, C^5H), 7.12–7.75 м (15H, CH_{Ar}), 7.20 с и 7.21 с (2H, NH_2). Найдено, %: С 64.27; Н 5.40; N 7.05. $C_{22}H_{21}ClN_2O_4$. Вычислено, %: С 64.00; Н 5.13; N 6.79.

1-Аминокарбонилметил-3-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-4-(4-хлорбензоил)-3-пирролин-2-он (8). Выход 0.6 г (30%), т. пл. 242–245 °C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1709 (CON), 1691 (CONH₂), 1633 (CO), 3195 (OH), 3441 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.21 д (1H, $C_{\alpha}H_{\Delta}H_{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 3.14 д (1H, $C_{\alpha}H_{\Delta}H_{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 5.46 с (1H, C^5H), 6.86–7.74 м (11H, CH_{Ar}), 7.21 с и 7.22 с (2H, NH_2). Найдено, %: С 60.21; Н 4.56; N 7.25. $C_{20}H_{17}ClN_2O_5$. Вычислено, %: С 59.93; Н 4.28; N 6.99.

1-Аминокарбонилметил-3-гидрокси-5-(4-метилфенил)-4-(4-хлорбензоил)-3-пирролин-2-он

(9). Выход 0.75 г (39%), т. пл. 209–211°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1707 (CON), 1674 (CONH₂), 1635 (CO), 3168 (OH), 3451 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.23 д (1H, $C_{\alpha}H_{\Delta}H_{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 3.12 д (1H, $C_{\alpha}H_{\Delta}H_{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 5.48 с (1H, C^5H), 7.09–8.09 м (11H, CH_{Ar}), 7.09 с и 7.12 с (2H, NH_2). Найдено, %: С 65.54; Н 4.09; N 7.61. $C_{20}H_{17}ClN_2O_4$. Вычислено, %: С 65.27; Н 3.83; N 7.35.

1-Аминокарбонилметил-3-гидрокси-5-(4-фторфенил)-4-(4-хлорбензоил)-3-пирролин-2-он (10). Выход 0.85 г (44%), т. пл. 264–266°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1707 (CON), 1682 (CONH₂), 1633 (CO), 3190 (OH), 3453 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.21 д (1H, $C_{\alpha}H_{\Delta}H_{\text{B}}$, CH_2CO , J 16.0 Гц), 3.17 д (1H, $C_{\alpha}H_{\Delta}H_{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 5.52 с (1H, C^5H), 7.10–8.10 м (8H, CH_{Ar}), 7.10 с и 7.12 (2H, NH_2). Найдено, %: С 58.91; Н 3.87; N 7.47. $C_{19}H_{14}ClFN_2O_4$. Вычислено, %: С 58.70; Н 3.63; N 7.21.

1-Аминокарбонилметил-4-бензоил-3-гидрокси-5-(2-хлорфенил)-3-пирролин-2-он (11). Выход 1.00 г (69%), т. пл. 247–249°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1759 (CON), 1713 (CONH₂), 1624 (CO), 3188 (OH), 3451 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.19 д (1H, $C_{\alpha}H_{\Delta}H_{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 3.11 д (1H, $C_{\alpha}H_{\Delta}H_{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 5.69 с (1H, C^5H), 6.73–7.69 м (9H, CH_{Ar}), 6.07 с и 6.68 с (2H, NH_2). Найдено, %: С 61.83; Н 4.31; N 7.80. $C_{19}H_{15}ClN_2O_4$. Вычислено, %: С 61.55; Н 4.08; N 7.56.

1-Аминокарбонилметил-4-бензоил-3-гидрокси-5-(2-нитрофенил)-3-пирролин-2-он (12). Выход 0.42 г (22%), т. пл. 179–181°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1707 (CON), 1685 (CONH₂), 1630 (CO), 3192 (OH), 3456 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.25 д (1H, $C_{\alpha}H_{\Delta}H_{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 3.35 д (1H, $C_{\alpha}H_{\Delta}H_{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 6.09 с (1H, C^5H), 7.15–7.98 м (9H, CH_{Ar}), 6.81 с и 7.15 с (2H, NH_2). Найдено, %: С 60.09; Н 4.22; N 11.27. $C_{19}H_{15}N_3O_6$. Вычислено, %: С 59.84; Н 3.96; N 11.02.

1-Аминокарбонилметил-4-бензоил-3-гидрокси-5-(3-нитрофенил)-3-пирролин-2-он (13). Выход 0.41 г (21%), т. пл. 202–204°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1703 (CON), 1680 (CONH₂), 1633 (CO), 3185 (OH), 3451 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.21 д (1H, $C_{\alpha}H_{\Delta}H_{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 3.33 д (1H, $C_{\alpha}H_{\Delta}H_{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 5.70 с (1H, C^5H), 7.41–8.18 м (9H, CH_{Ar}), 7.08 с и 7.10 (2H, NH_2). Найдено, %: С 60.05; Н 4.22; N 11.26. $C_{19}H_{15}N_3O_6$. Вычислено, %: С 59.84; Н 3.96; N 11.02.

1-Аминокарбонилметил-4-бензоил-3-гидрокси-5-(4-изопропилфенил)-3-пирролин-2-он (14). Выход 0.43 г (23%), т. пл. 270–272°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1703 (CON), 1674 (CONH₂), 1635 (CO), 3250 (OH), 3451 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.23 д (1H, C _{α} H_AH_B, *J* 16.0 Гц), 3.11 д (1H, C _{α} H_AH_B, *J* 16.0 Гц), 5.49 с (1H, C⁵H), 7.11–7.73 м (16H, CH_{Ar}), 7.11 с и 7.21 с (2H, NH₂). Найдено, %: С 70.08; Н 6.12; N 7.63. C₂₂H₂₂N₂O₄. Вычислено, %: С 69.83; Н 5.86; N 7.40

1-Аминокарбонилметил-4-бензоил-3-гидрокси-5-(4-метилфенил)-3-пирролин-2-он (15). Выход 0.35 г (20%), т. пл. 250–252°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1703 (CON), 1664 (CONH₂), 1624 (CO), 3220 (OH), 3464 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.23 д (1H, C _{α} H_AH_B, *J* 16.0 Гц), 3.11 д (1H, C _{α} H_AH_B, *J* 16.0 Гц), 5.49 с (1H, C⁵H), 7.12–8.09 м (12H, CH_{Ar}), 7.09 с и с 7.12 (2H, NH₂). Найдено, %: С 68.81; Н

5.39; N 8.27. C₂₀H₁₈N₂O₄. Вычислено, %: С 68.56; Н 5.18; N 8.00.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2010. С. 116, 214, 556, 616.
2. *Марьясов М.А., Гейн В.Л.* Тетрагидропиррол-2,3-дионы. Пермь: ПГФА, 2013. С. 29.
3. *Гейн В.Л.* Тетрагидропиррол- и тетрагидрофуран-2,3-дионы. Пермь: ПГФА, 2004. С. 130.
4. *Андрейчиков Ю.С., Гейн В.Л., Аникина И.Н.* // ЖОрХ. 1986. Т. 22. Вып. 8. С. 1749.
5. *Король А.Н.* Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. Пермь, 2015. 23 с.
6. *Гейн Л.Ф.* Автореф. дис. ... докт. фарм. наук. Пермь, 2009. 51 с

Synthesis of 1-Aminocarbonylmethyl-5-aryl-4-aroyle-3-hydroxy-3-pyrroline-2-ones

V. L. Gein* and E. V. Pastukhova

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

**e-mail: geinvl48@mail.ru*

Received September 2, 2020; revised September 2, 2020; accepted September 15, 2020

A series of new 1-aminocarbonylmethyl-5-aryl-4-aroyle-3-hydroxy-3-pyrroline-2-ones has been synthesized through a three-component reaction of aroylpyruvic acid methyl ester with a mixture of aromatic aldehyde and glycineamide hydrochloride in glacial acetic acid in the presence of anhydrous sodium bicarbonate.

Keywords: 1-aminocarbonylmethyl-5-aryl-4-aroyle-3-hydroxy-3-pyrroline-2-ones, glycineamide hydrochloride, tetrahydropyrrol-2,3-diones, three-component reactions